

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmakologie a Toxikologie

Kandidát **Mgr. Dimitrios Vagiannis**

Školitel **RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.**

Název disertační práce **Studium role farmakokinetických mechanismů lékové rezistence u nových protinádorových léčiv se zaměřením na solidní tumory**

Protinádorová chemoterapie je důležitým nástrojem při léčbě nádorových onemocnění. Ačkoliv dochází k rapidnímu progresu ve vývoji nových protinádorových léčiv, fenomén mnohočetné lékové rezistence (MDR) i nadále představuje zásadní překážku vedoucí k selhání farmakoterapie u onkologických pacientů. MDR je založena na farmakodynamických i farmakokinetických mechanismech. Farmakokinetická MDR zahrnuje působení lékových efluxních transportérů a biotransformačních enzymů, které snižují množství (aktivní formy) léčiva v nádoru. Zatímco role transportérů v MDR byla detailně prozkoumána, účast biotransformačních enzymů stále není plně zřejmá.

Tato práce se věnuje studiu role cytochromů P450 (CYPs) v cytostatické rezistenci. Dále se zaměřuje na modulaci farmakokinetické MDR s využitím lékových interakcí nových cílených protinádorových léčiv. V poslední části se věnuje ověření in vitro výsledků na ex vivo modelech explantů odvozených z nádorových biopsií získaných od pacientů.

V naší nejnovější publikaci demonstrujeme signifikantní roli enzymu CYP3A4 v rezistenci vůči docetaxelu in vitro. V ostatních pracích popisujeme interakce několika nízkomolekulárních cílených léčiv s ATP-binding cassette (ABC) lékovými efluxními transportéry a CYPs. S pomocí lékových kombinačních studií ukazujeme, že tyto interakce mohou být výhodně využity pro omezení MDR. Aktivita duálních MDR modulátorů koreluje s expresí transportérů v ex vivo primárních nádorových explantech, což potvrzuje možnou klinickou hodnotu tohoto přístupu. Současně toto zjištění zdůrazňuje nutnost dodržování principů personalizované medicíny pro využití této terapeutické strategie.

Závěrem můžeme konstatovat, že jsme poskytli mechanistický důkaz o rezistenční roli enzymu CYP3A4 a navrhli možné kombinační režimy, které by po ověření in vivo mohly vylepšit účinnost a/nebo bezpečnost protinádorové léčby u mnoha onkologických pacientů.